

**PENGEMBANGAN SISTEM PENGHANTARAN MATA
ITRAKONAZOL DALAM KOMPLEKSASI β -SIKLODEKSTRIN
MELALUI *DISSOLVING MICRONEEDLES***

DEVELOPMENT OF ITRACONAZOLE OPHTHALMIC DELIVERY
SYSTEM IN β -CYCLODEXTRIN COMPLEXATION THROUGH
DISSOLVING MICRONEEDLES

RASMA ADELIA PUTRI

N012221009



**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024

PENGEMBANGAN SISTEM PENGHANTARAN MATA
ITRAKONAZOL DALAM KOMPLEKSASI β -SIKLODEKSTRIN
MELALUI *DISSOLVING MICRONEEDLES*

RASMA ADELIA PUTRI

N012221009



**SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR**

2024

PENGEMBANGAN SISTEM PENGHANTARAN MATA
ITRAKONAZOL DALAM KOMPLEKSASI β -SIKLODEKSTRIN
MELALUI *DISSOLVING MICRONEEDLES*

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi

Magister Ilmu Farmasi

Disusun dan diajukan oleh

RASMA ADELIA PUTRI

N012221009

kepada

SEKOLAH PASCASARJANA
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR

2024

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

PENGEMBANGAN SISTEM PENGHANTARAN MATA ITRAKONAZOL DALAM KOMPLEKSASI β -SIKLODEKSTRIN MELALUI *DISSOLVING MICRONEEDLES*

Disusun dan diajukan oleh:

RASMA ADELIA PUTRI

NIM N012221009

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam
rangka Penyelesaian Studi Magister Program Studi Magister Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin

Pada tanggal 22 Maret 2024

Dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui,

Pembimbing Utama

Prof. apt. Andi Dian Permana., M.Si., Ph.D.
NIP. 19890205 201212 1 002

Pembimbing Pendamping

apt. Muhammad Aswad, M.Si., Ph. D.
NIP. 19800101 200312 1 004

Ketua Program Studi Magister Ilmu Farmasi
Fakultas Farmasi

apt. Muhammad Aswad, M.Si., Ph. D.
NIP. 19800101 200312 1 004

Dekan, Fakultas Farmasi Universitas
Hasanuddin



Prof. Dr. rer-nat. apt. Marianti A. Manggau
NIP. 19570319 199203 2 002

PERNYATAAN KEASLIAN TESIS

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Rasma Adelia Putri

NIM : N012221009

Program studi : Farmasi

Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

"Pengembangan Sistem Penghantaran Mata Itrakonazol Dalam Kompleksasi β -Siklodekstrin Melalui Dissolving Microneedles"

Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain bahwa tesis yang saya tulis ini benar merupakan karya saya sendiri.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa Sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 22 Maret 2024



Yang Menyatakan

Rasma Adelia Putri

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur penulis panjatkan atas kehadiran Allah SWT karena atas berkat dan karunia-Nya yang telah memberikan limpahan nikmat sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis yang berjudul "*Pengembangan Sistem Penghantaran Mata Itrakonazol Dalam Kompleksasi β -Siklodekstrin Melalui Dissolving Microneedles*". Shalawat dan salam senantiasa turunkan kepada baginda Nabi Muhammad SAW, suri teladan bagi manusia dalam menjalankan alur kehidupan.

Penyusunan tugas akhir ini merupakan salah satu persyaratan dalam mencapai gelar magister farmasi di fakultas farmasi Universitas Hasanudin Makassar. Penulis menyadari bahwa tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, sangatlah sulit bagi penulis untuk menyelesaikan tugas akhir. Oleh karena itu, pada kesempatan ini, penulis menyampaikan terima kasih dan penghargaan yang sebesar-besarnya kepada :

1. Bapak Prof. Andi Dian Permana, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing utama sekaligus penasihat akademik dan Bapak Muhammad Aswad, S.Si., M.Si., Ph.D., Apt. selaku pembimbing pendamping yang telah meluangkan waktu dan ilmunya dalam memberikan arahan, bimbingan, serta saran selama berjalannya penelitian hingga penyusunan tugas akhir.
2. Ibu Prof. Dr. Latifah Rahman, DESS., Apt, Prof. Dr. Sartini., M.Si., Apt dan Prof. Yusnita Rifai, S.Si., M.Pharm., Ph.D., Apt selaku tim komisi penguji yang telah memberikan kritik dan saran yang sangat membangun dalam penyusunan tesis dan penelitian ini.
3. Dekan, wakil dekan I, wakil dekan II, wakil dekan III, dan Ketua Prodi S2 yang telah memfasilitasi dan memberikan nasehatnya selama ini.
4. Seluruh Bapak/Ibu dosen Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin yang telah memberikan ilmunya selama masa studi S2. Tidak lupa pula penulis mengucapkan terima kasih kepada Staf Akademik dan Perpustakaan Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.
5. Seluruh laboran di Laboratorium fakultas farmasi yang telah membantu dan memfasilitasi penulis selama penelitian.
6. Rekan-rekan peneliti teknologi farmasi beserta tim laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin atas segala bentuk bantuan,

dukungan, saran, diskusi, dan kebersamaannya selama pengerjaan penelitian.

7. Kedua orang tua, suami dan anak penulis yang telah memberikan dukungan moril maupun materil, motivasi dan pengertian selama proses perkuliahan dan proses penelitian hingga tersusunnya tesis ini.
8. Semua pihak lain yang ikut terlibat dan telah membantu selama proses penyelesaian tesis yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa tesis ini masih jauh dari kesempurnaan, karena kesempurnaan hanya milik Allah SWT. Oleh karena itu, masukan kritik dan saran sangat diharapkan untuk perbaikan selanjutnya. Penulis berharap tesis ini dapat memberi manfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan, khususnya dalam bidang farmasi.

Makassar, 22 Maret 2024

Penyusun



Rasma Adelia Putri

ABSTRAK

RASMA ADELIA PUTRI. **Pengembangan sistem penghantaran mata itrakonazol dalam kompleksasi β -siklodekstrin melalui *dissolving microneedles*.** (dibimbing oleh Andi Dian Permana dan Muhammad Aswad)

Itrakonazole (ITZ) adalah salah satu agen antijamur spektrum luas untuk mengobati keratitis jamur. Dalam penggunaan klinis, ITZ memiliki masalah terkait dengan kelarutannya yang buruk dalam air, yang mengakibatkan rendahnya bioavailabilitas bila diberikan secara oral. Untuk mengatasi masalah tersebut, strategi peningkatan kelarutan dilakukan dengan memformulasikan ITZ ke dalam sistem kompleks inklusi menggunakan β -siklodekstrin (β -CD), yang berpotensi meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas ITZ. Studi simulasi *docking* molekuler telah mengkonfirmasi bahwa energi pengikatan ITZ dengan β -CD adalah $-5,0$ kkal/mol, menunjukkan konformasi stabil dari kompleks inklusi yang disiapkan. Selain itu, sistem ini menunjukkan bahwa kompleks inklusi dapat meningkatkan kelarutan ITZ secara signifikan hingga 4 kali lipat dibandingkan dengan ITZ murni. Selanjutnya dikembangkan sistem penghantaran obat pada mata melalui *dissolving microneedle* (DMN) menggunakan polivinil pirolidon (PVP) dan polivinil alkohol (PVA) sebagai zat polimer. Hasil evaluasi kompleks inklusi DMN menunjukkan kekuatan mekanik dan kemampuan penetrasi yang sangat baik. Selain itu, kompleks inklusi DMN larut dengan cepat saat diaplikasikan. Studi permeasi *ex vivo* menunjukkan bahwa 75,71% (setara dengan $3,79 \pm 0,21$ mg) ITZ diserap melalui kornea babi setelah 24 jam. Pada dasarnya, kompleks inklusi DMN tidak menunjukkan tanda-tanda iritasi dalam studi HET-CAM, yang menunjukkan keamanannya untuk diterapkan. Kesimpulannya, penelitian ini berhasil mengembangkan formulasi kompleks inklusi yang mengandung ITZ menggunakan β -CD pada sistem DMN. Pendekatan ini menawarkan alternatif yang berpotensi untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas ITZ melalui pemberian pada mata.

Kata kunci: Itraconazol, kompleks inklusi, β -siklodekstrin, *dissolving microneedle*

ABSTRACT

RASMA ADELIA PUTRI. **Development of itraconazole ocular delivery system using β -cyclodextrin complexation incorporated into dissolving microneedles** (Supervised by Andi Dian Permana and Muhammad Aswad)

Itraconazole (ITZ) is one of the broad-spectrum antifungal agents for treating fungal keratitis. In clinical use, ITZ has problems related to its poor solubility in water, which results in low bioavailability when administered orally. To resolve the issue, we formulated ITZ into the inclusion complex (ITZ-IC) system using β -cyclodextrin (β -CD), which can potentially increase the solubility and bioavailability of ITZ. The molecular docking study has confirmed that the binding energy of ITZ with the β -CD was -5.0 kcal/mol, indicating a stable conformation of the prepared inclusion complex. Moreover, this system demonstrated that the inclusion complex could significantly increase the solubility of ITZ up to 4-fold compared to the pure drug. Furthermore, an ocular drug delivery system was developed through dissolving microneedle (DMN) using polyvinyl pyrrolidone (PVP) and polyvinyl alcohol (PVA) as polymeric substances. The evaluation results of DMN inclusion complex showed excellent mechanical strength and insertion ability. In addition, the DMN inclusion complex can dissolve rapidly upon application. The ex vivo permeation study revealed that 75.71% (equivalent to 3.79 ± 0.21 mg) of ITZ was permeated through the porcine cornea after 24 hours. Essentially, DMN inclusion complex exhibited no signs of irritation in the HET-CAM study, indicating its safety for application. In conclusion, this study has successfully developed an inclusion complex formulation containing ITZ using β -CD in the DMN system. This approach holds promise for enhancing the solubility and bioavailability of ITZ through ocular administration.

Keywords: Itraconazole, inclusion complex, β -cyclodextrin, dissolving microneedle

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL.....	i
PERNYATAAN PENGAJUAN.....	ii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS.....	iv
UCAPAN TERIMA KASIH.....	v
ABSTRAK.....	vii
ABSTRACT.....	viii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
DAFTAR SINGKATAN.....	xiii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penulisan.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.5 Kerangka Teori.....	6
1.6 Kerangka Konsep.....	7
BAB II METODE PENELITIAN.....	8
2.1 Rencana dan Lokasi Penelitian.....	8
2.2 Alat dan Bahan.....	8
2.3 Metode Kerja.....	8
2.3.1 Analisis Itrakonazol.....	8
2.3.2 <i>Molecular Docking</i>	10
2.3.3 <i>Phase Solubility</i>	10
2.3.4 Formulasi Kompleks Inklusi.....	11
2.3.5 <i>Saturation Solubility</i>	11
2.3.6 Karakterisasi Kompleks Inklusi.....	12
2.3.7 Studi Pelepasan <i>In Vitro</i>	12
2.3.8 Formulasi dan Evaluasi DMN.....	13
2.3.9 Analisis Data.....	19
BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN.....	20
3.1 <i>Molecular Docking</i>	20
3.2 <i>Phase Solubility</i>	21
3.3 <i>Saturation Solubility</i>	22
3.4 Studi Pelepasan <i>In Vitro</i>	23
3.5 Evaluasi Karakterisasi Kompleks Inklusi.....	24
3.6 Evaluasi Karakterisasi DMN.....	27
3.6.1 Morfologi, kekuatan mekanik dan kemampuan penetrasi DMN...	27
3.6.2 Penentuan kandungan obat dan <i>drug recovery</i> DMN.....	28
3.6.3 <i>Surface pH</i>	31
3.6.4 Evaluasi waktu melarut.....	32
3.6.5 <i>Water Vapor Transmission Rate</i> (WVTR).....	32
3.6.6 <i>Moisture Absorption Ability</i> (MAA).....	33
3.6.7 Evaluasi Het-CAM secara <i>In Vitro</i>	34
3.6.8 Uji Permeasi <i>Ex Vivo</i>	35

3.6.9 Uji Okularkinetik <i>Ex Vivo</i>	36
BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN.....	39
4.1 Kesimpulan.....	39
4.2 Saran.....	39
DAFTAR PUSTAKA.....	40
LAMPIRAN.....	50

DAFTAR TABEL

Nomor urut	Halaman
1. Ukuran dimensi <i>grid box docking</i> molecular.....	10
2. Formula Kompleks Inklusi Itrakonazol dan β -Siklodekstrin.....	11
3. Formulasi <i>Dissolving Microneedle</i>	14
4. Model kinetika pada profil pelepasan obat <i>in vitro</i>	24
5. Densitas, LOD, jumlah Kompleks Inklusi ITZ	29
6. Parameter kinetik formulasi DMNs dan formula kontrol	37

DAFTAR GAMBAR

Nomor urut	Halaman
1. Model konformasi docking molekul Itrakonazol dengan α , β , dan γ -siklodekstrin.....	21
2. Diagram <i>phase solubility</i>	22
3. Evaluasi <i>saturation solubility</i>	23
4. Pelepasan obat ITZ secara <i>in vitro</i>	24
5. Spektrum FTIR.....	25
6. Difraktogram sinar-X.....	26
7. Gambar mikroskopik dan makroskopik Formulasi DMN.....	27
8. Kekuatan Mekanik dan Kemampuan Penetrasi Formulasi DMN.....	28
9. Persentase <i>Loss on Drying</i> (LOD) setiap Formula DMN.....	30
10. Persentase Drug Content Recovery setiap Formula DMN.....	30
11. Evaluasi <i>Surface pH</i>	31
12. Evaluasi profil waktu disolusi.....	32
13. Evaluasi <i>Water Vapor Transmission Rate</i> (WVTR).....	33
14. Evaluasi <i>moisture absorption ability</i> (MAA).....	34
15. Uji Het-CAM secara <i>In vitro</i>	35
16. Profil permeasi <i>Ex vivo</i>	36

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor urut	Halaman
1. Skema kerja Penelitian	50
2. Linearitas Kurva Standar Pengukuran ITZ	51
3. Analisis <i>phase solubility</i>	52
4. Analisis <i>saturation solubility</i>	54
5. Tabel uji pelepasan secara <i>in vitro</i>	56
6. Uji Kekuatan Mekanik Formula DMN	62
7. Penentuan Kandungan Obat dalam Sistem DMN	63
8. Tabel uji pengukuran <i>Surface pH</i>	67
9. Tabel Uji Permeasi Ex-vivo	68

DAFTAR SINGKATAN

Lambang/singkatan	Arti dan keterangan
ITZ	Itrakonazol
CD	Siklodekstrin
α -CD	α - Siklodekstrin
β -CD	β - Siklodekstrin
γ -CD	γ - Siklodekstrin
PVA	Polivinil Alkohol
PVP	Polivinil Pirolidon
BCS	<i>Biopharmaceutical Classification System</i>
MN	<i>Microneedle</i>
DMN	<i>Dissolving Microneedle</i>
K_s	<i>Stability constant</i>
CE	<i>Complexation efficiency</i>
FTIR	<i>Fourier-Transform Infrared Spectroscopy</i>
XRD	<i>Powder X-Ray Diffraction</i>
LOD	<i>Loss on Drying</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Keratitis jamur adalah infeksi berupa peradangan pada mata, terutama di kornea yang disebabkan oleh jamur (Ansari, Miller, and Galor 2013). Penyakit mata ini dapat menyebabkan kebutaan dan kehilangan penglihatan jika tidak disembuhkan dengan benar. Faktor-faktor yang mungkin dapat meningkatkan infeksi jamur okular antara lain seperti trauma okular, penggunaan berlebihan atau kontaminasi produk okular, dan infeksi jamur sistemik. Penyebab keratitis jamur sebagian besar dikaitkan dengan infeksi *Fusarium*, *Candida* dan *Aspergillus* (Suriyaamporn et al. 2022). Keratitis jamur umumnya terjadi di daerah tropis dan subtropis, mencakup 20-60% dari seluruh infeksi kornea. Pada tahun 2021, sebanyak 1-1,4 juta kasus keratitis jamur menyebabkan gangguan penglihatan dan 600.000 kasus diantaranya mengarah pada kebutaan (Brown et al. 2021).

Salah satu agen antijamur yang dapat digunakan untuk pengobatan keratitis jamur adalah itrakonazol (ITZ). ITZ bekerja dengan menghambat aksi enzim sitokrom P450 dan memblok enzim 14α -demethylase. Enzim ini mengubah lanosterol menjadi ergosterol sehingga terjadi perubahan pada membran sel jamur. Penghambatan sintesis ergosterol mengakibatkan perubahan permeabilitas membran jamur yang memicu aktivitas antijamur, penghambatan pertumbuhan sel, dan kematian sel (Koks et al. 2002). ITZ memiliki aktivitas antijamur spektrum luas, telah digunakan secara oral dengan dosis 200-400 mg/hari dan secara topikal dengan konsentrasi 1% untuk mengobati keratitis jamur (Miller and Alfonso 2014). Namun, terapi ITZ secara sistemik sering kali menimbulkan beberapa efek samping, seperti gangguan gastrointestinal, sakit kepala, hipersensitifitas dan kasus hepatitis yang jarang terjadi (Gupta et al. 2002; Lestner and Hope 2013). Karena itu, pemberian ITZ secara topikal langsung ke mata lebih disukai (Hoffman et al. 2022a). ITZ diklasifikasikan sebagai *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II karena kelarutannya yang rendah dan permeabilitasnya yang tinggi (L 2014). ITZ adalah obat yang sangat hidrofobik, memiliki permasalahan terkait dengan kelarutan yang sangat rendah dalam air ($1 \mu\text{g/mL}$) dan dalam larutan asam ($4 \mu\text{g/mL}$). ITZ memiliki berat molekul yang relatif tinggi yaitu 705,6 g/mol dan senyawa asam yang lemah ($\text{pKa} = 2$ dan 4) (Peeters et al. 2002). Hal ini menyebabkan terbatasnya penghantaran ITZ

menuju target kerja obat dan ini menjadi masalah yang umum ditemui dalam pengembangan obat yang berkaitan dengan persyaratan lipofilik (Benet, Broccatelli, and Oprea 2011; Keserü and Makara 2009). Menghasilkan bioavailabilitas intraokular yang buruk bila digunakan dalam bentuk konvensional, sehingga permeasi di kornea juga rendah (Nakarani et al. 2010) dan jumlah sediaan topikal ITZ yang tersedia di pasaran juga terbatas (Permana et al. 2020a; Sahay et al. 2019).

Selain itu, pengobatan suntik juga dapat diberikan pada keratitis jamur yang parah dimana respon terhadap terapi topikal tidak memadai. Manfaatnya adalah menyalurkan cairan vitreous secara langsung dan menghindari penghalang mata, sehingga menghasilkan pengobatan yang akurat, cepat, dan efisien. Namun, terdapat risiko komplikasi parah seperti peradangan intraokular, pembentukan katarak, dan kerusakan pada kornea (Hoffman et al. 2022b). Penggunaan suntikan juga memerlukan tenaga kesehatan untuk memberikannya di fasilitas kesehatan. Oleh karena itu, diperlukan metode penghantaran obat inovatif yang dapat secara efektif mengantarkan obat ke bagian posterior mata dengan cara yang lebih praktis dan ramah pasien.

Alternatif yang dapat digunakan untuk mengatasi permasalahan tersebut adalah dengan memodifikasi sistem penghantaran obat melalui jalur pemberian intraokular. Pemilihan rute intraokular memiliki keuntungan dalam meningkatkan bioavailabilitas obat (Mofidfar et al. 2021; Morrison and Khutoryanskiy 2014). Termasuk menghindari saluran pencernaan, sehingga meminimalkan efek samping gastrointestinal (Dhanka, Shetty, and Srivastava 2018; Shende and Salunke 2019). Penelitian sebelumnya telah mengembangkan pemberian ITZ intraokular melalui obat tetes mata dan gel *in situ*. Terungkap bahwa formulasi ITZ dalam bentuk tersebut meningkatkan penyampaian ITZ melalui rute pemberian intraokular (Kurniawansyah et al. 2020; Wang and Pang 2023). Namun demikian, struktur anatomis dan fisiologis mata masih dapat menghambat penghantaran dan penyerapan obat dalam bentuk obat tetes mata dan sediaan gel *in situ*. Selain itu, mekanisme pergantian air mata, berkedip dan lakrimasi yang menghasilkan eliminasi obat secara cepat, menghambat formulasi mencapai konsentrasi optimal serta sulit untuk diaplikasikan, (Permana et al. 2021; Sharma, Patel, and Mehta 2016).

Microneedles (MNs) adalah suatu teknik mekanis dimana jarum berukuran mikron disusun pada potongan patch kecil untuk menghantarkan senyawa obat (Waghule et al. 2019). MNs dikembangkan sebagai sistem pendekatan praktis untuk penghantaran obat terkontrol secara lokal (Vora et al. 2021). MNs telah berhasil dikembangkan untuk meningkatkan penghantaran obat melalui kulit (Tekko et al. 2020; Vora et al. 2017) dan sekarang ini mulai dikembangkan lebih lanjut sebagai pendekatan yang efisien untuk penghantaran obat secara okular. Pada penelitian (Albadr et al. 2022) mengembangkan sistem *Rapidly dissolving microneedle patch* dalam menghantarkan Amphotericin B secara lokal untuk infeksi jamur intrakorneal. Hasil menunjukkan kelayakan penghantaran obat Amphotericin B yang memiliki kelarutan buruk dalam air dengan tetap mempertahankan aktivitas antijamur secara signifikan dan meningkatkan indeks terapeutik untuk obat antijamur dalam mengobati infeksi jamur okular.

Ada berbagai macam jenis dari bentuk sistem penghantaran MNs, salah satunya, yaitu *Dissolving Microneedle* (DMN). DMN adalah salah satu sistem penghantaran obat mata yang dikembangkan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat. DMN terdiri dari polimer biokompatibel yang membungkus obat dalam matriksnya (Guillot et al. 2020; Waghule et al. 2019). DMN larut dengan cepat dalam air dan bersifat biodegradable, sehingga DMN dapat dipilih untuk menargetkan pengiriman lokal senyawa aktif melalui mata (Albadr et al. 2022). DMN akan menembus jaringan sklera dengan membuat saluran mikro sebagai jalur masuk obat dan keluarnya cairan interstisial yang akan melarutkan struktur jarum. DMN meningkatkan efisiensi penghantaran obat ke target (Vora et al. 2021). Polivinil alkohol (PVA) dan polivinil pirolidon (PVP) merupakan polimer yang umum digunakan dalam formulasi DMN (Ahmed Saeed AL-Japairai et al. 2020). Penelitian sebelumnya menggunakan PVP dan PVA sebagai kombinasi dua polimer dalam formulasi DMN dan menunjukkan bahwa kombinasi tersebut menghasilkan kekuatan mekanik dan sifat penyisipan yang sangat baik (Permana et al. 2019; Putri et al. 2021).

Selain mengembangkan sistem penghantaran yang sesuai, perlu juga dilakukan peningkatan kelarutan ITZ. Saat ini banyak cara yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan suatu zat obat yang mempunyai kelarutan rendah dalam air, salah satunya adalah dengan menggunakan kompleks inklusi (Sareen, Joseph, and Mathew 2012). Kompleks inklusi adalah metode yang digunakan

untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas suatu zat obat dengan menggunakan siklodekstrin (Munnangi et al. 2023). Siklodekstrin (CD) merupakan molekul yang memiliki struktur cincin dan kemampuan untuk melingkupi molekul *guest* ke dalam rongga CD. Hal tersebut dapat diaplikasikan dalam beberapa hal di antaranya untuk memodifikasi sifat fisika kimia molekul (misal: stabilitas, kelarutan, dan bioavailabilitas) (Bestari N.A, 2014). CD memiliki bagian luar hidrofilik, dan rongga hidrofobik. Karakteristik tersebut mampu membuat obat yang hidrofobik membentuk "kompleks inklusi". Molekul *guest* (misal: molekul obat) yang terkompleks siklodekstrin memiliki sifat fisika kimia yang baru, salah satunya yaitu kelarutannya di dalam air meningkat (Carrier, Miller, and Ahmed 2007; Del Valle 2004). Ada beberapa jenis siklodekstrin, yaitu α -CD, β -CD, dan γ -CD (Charumanee et al. 2016). Sistem obat yang dikomplekskan dengan β -CD dipilih untuk meningkatkan kelarutan dalam air yang dapat memaksimalkan efek terapeutik dan bioavailabilitas obat.

Molecular docking sebagai simulasi dalam mengidentifikasi pengikatan potensial antara Itrakonazol (ITZ) dengan siklodekstrin (CD). β -CD memberikan konformasi yang lebih stabil dan peluang pembentukan ikatan hidrogen dengan molekul obat, sehingga β -CD yang dipilih untuk dilanjutkan pada formulasi kompleks inklusi.

Oleh karena itu, dalam penelitian ini kami mengembangkan sistem penghantaran ITZ melalui teknik kompleksasi dengan β -CD untuk meningkatkan kelarutan. Selain itu, kompleks ITZ diformulasikan lebih lanjut menjadi DMN untuk meningkatkan penyampaian intraokular. DMN yang mengandung ITZ dievaluasi sifat fisiknya, profil permeasi *ex vivo*, profil okularkinetik *Ex vivo* menggunakan kornea babi, dan iritasi *In vitro* dalam studi HET-CAM.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana model dan energi pengikatan antara molekul tamu ITZ dengan rongga CD?
2. Bagaimana pengaruh konsentrasi β -CD terhadap karakteristik kompleks inklusi ITZ?
3. Bagaimana efektivitas DMN dari kompleks inklusi ITZ dan profil permeasi secara *Ex vivo*?

4. Bagaimana bioavailabilitas DMN dari kompleks inklusi ITZ dan profil okularkinetik secara *Ex vivo*?

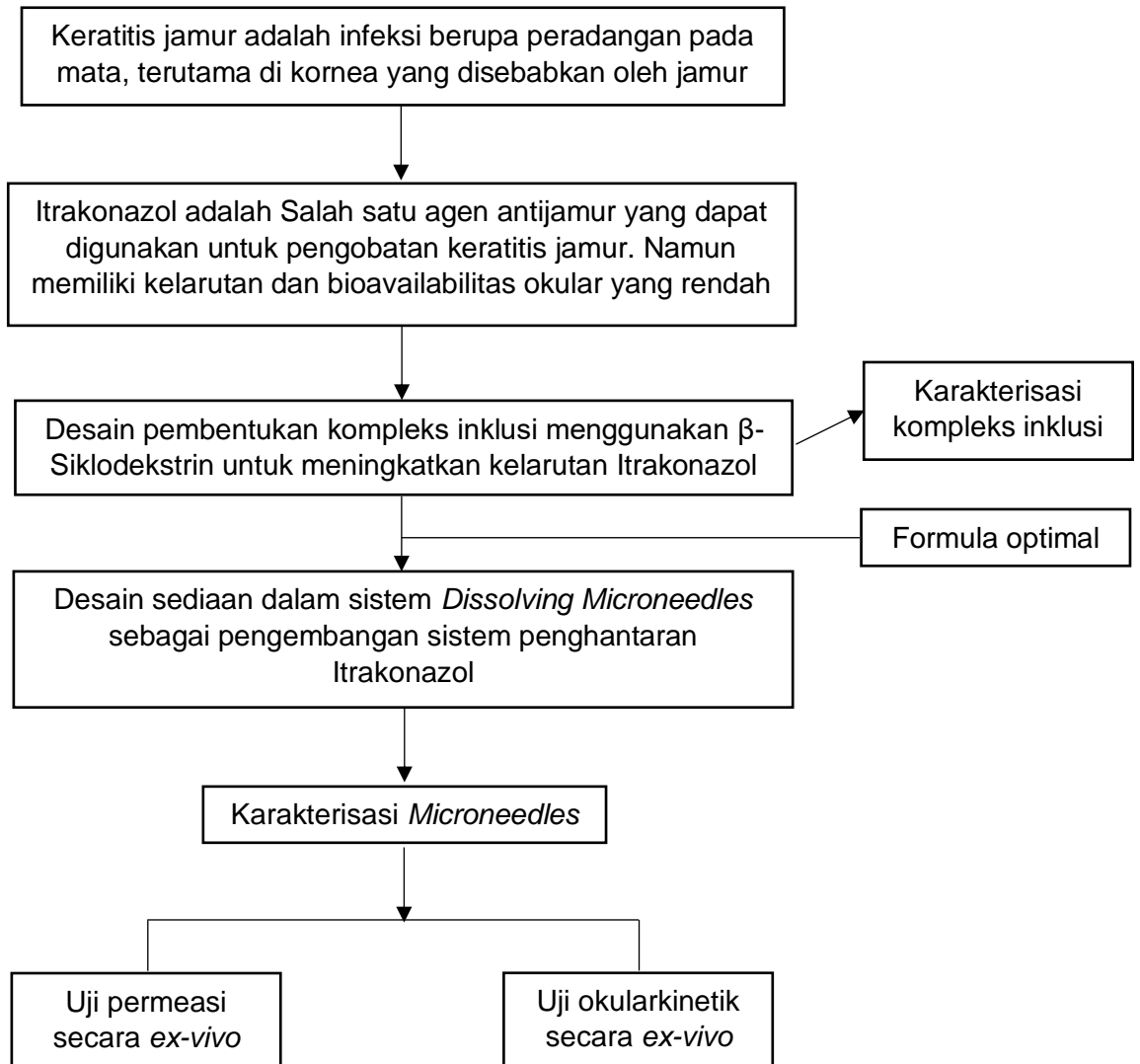
1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan model dan energi pengikatan antara molekul tamu ITZ dengan rongga CD.
2. Mengetahui pengaruh konsentrasi β -CD terhadap karakteristik kompleks inklusi ITZ.
3. Mengetahui efektivitas DMN dari kompleks inklusi ITZ dan profil permeasi secara *Ex vivo*.
4. Mengetahui bioavailabilitas DMN dari kompleks inklusi ITZ dan profil okularkinetik secara *Ex vivo*.

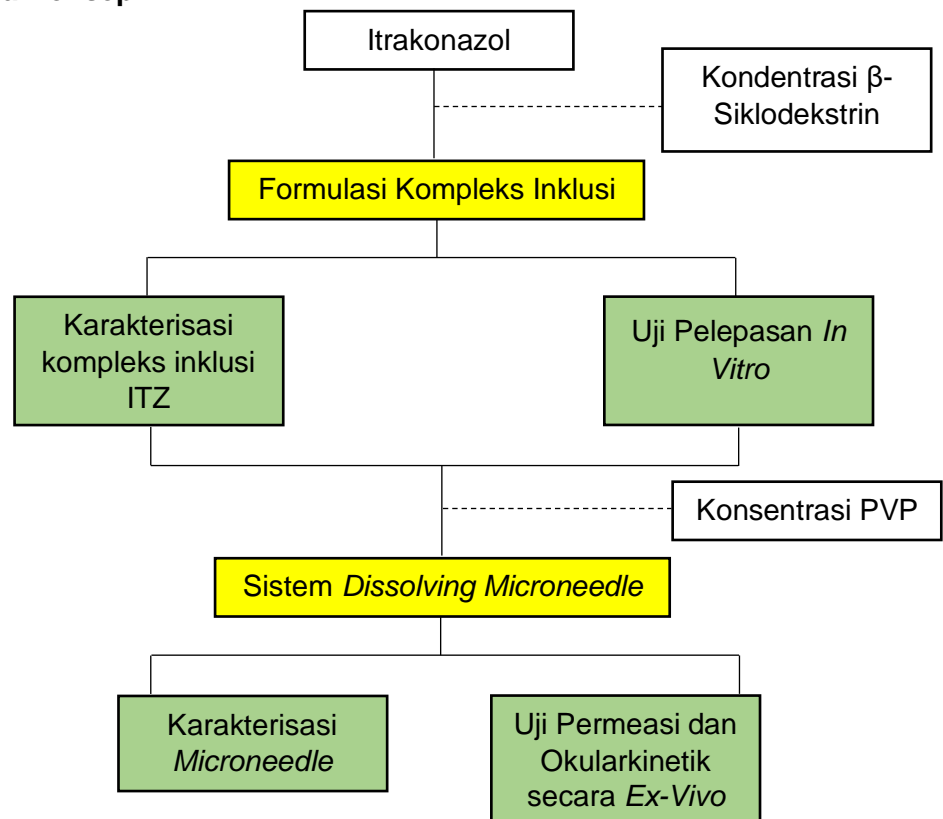
1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi dan menjadi landasan dalam pengembangan ilmu pengetahuan dibidang kesehatan, terkhusus dalam bidang teknologi farmasi tentang pengembangan formulasi untuk pengobatan infeksi okular yang lebih efektif dan efisien.

1.5 Kerangka Teori



1.6 Kerangka Konsep



Keterangan :

